

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

N°

38

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Maurice, Joseph CLAVELIER

né le 23 Juillet 1943 à L'HOPITAL sous ROCHEFORT (Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1969

DEVENIR MEDICO-SOCIAL DES TUBERCULEUX

PORTEURS DE BACILLES RESISTANTS

AUX DIFFERENTS ANTIBACILLAIRES

Président : M. MOLINA, Professeur

Membres du Jury : M. CHAMPEIX, Professeur
M. PIGNIDE, Maître de Conférences Agrégé
M. RENARD, Professeur Agrégé

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1969)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Maurice, Joseph CLAVELIER

né le 23 Juillet 1943 à L'HOPITAL sous ROCHEFORT (Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1969

DEVENIR MEDICO-SOCIAL DES TUBERCULEUX

PORTEURS DE BACILLES RESISTANTS

AUX DIFFERENTS ANTIBACILLAIRES

Président : M. MOLINA, Professeur

Membres du Jury : M. CHAMPEIX, Professeur
M. PIGNIDE, Maître de Conférences Agrégé
M. RENARD, Professeur Agrégé

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1969)



UNIVERSITE
de FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
CLERMONT

Doyen : G. MEYNIEL

Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU,
M. POMME

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique Obstétricale
BERGER	- Chimie Analytique
BERGERON	- Pathologie Médicale
COULET	- Botanique et Microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	- Biochimie Médicale
DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	- Anatomie Pathologique
FEBVRE	- Pharmacie Galénique
GERMAIN	- Clinique Chirurgicale B
GRAS	- Clinique Médicale A
JACQUEMET	- Technique Chirurgicale
JALLUT	- Séméiologie Médicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MERCIER	- Anatomie
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique Pneumo-phtisologique
PETIT	- Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	- Matière Médicale
Mele RAMPON	- Thérapeutique
MM. ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	- Pharmacie Chimique
TURCHINI	- Histologie et Embryologie
VAURS	- Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique médicale infantile

II - Professeurs Titulaires à titre personnel

M. CHAMPEIX	- Médecine Légale et Médecine du Travail
M. VIALLET	- Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
M. CLUZEL	- Bactériologie
M. DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
Mme GAILLARD	- Physique pharmaceutique
M. MENUT	- Pédiatrie et Puériculture

IV - Maîtres de Conférences Agrégés.

Mme MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orthopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-phthisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maîtres de Conférences.

MM. MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

— 2 —

A la mémoire de mon Père

En témoignage de ma reconnaissance.

A ma Mère

A mon Frère

A tous mes Camarades d'Etude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MOLINA

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique

Médecin des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de le remercier et
de lui exprimer notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur CHAMPEIX

Professeur de Médecine légale et

Médecine du travail

Officier des Palmes Académiques

Nous le remercions vivement pour l'aide
précieuse qu'il nous a apportée et pour
la bienveillante sollicitude avec laquelle
il a accueilli ce travail

Monsieur le Professeur Agrégé PIGNIDE

Maître de Conférences Agrégé

(Médecine générale et Thérapeutique)

Médecin des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a fait l'honneur d'accepter de juger
cette thèse.

Nous l'en remercions et l'assurons de nos
sentiments respectueux

Monsieur le Professeur Agrégé RENARD

Agrégé de Pneumo-Phtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Santé Publique

Officier des Palmes Académiques

Qu'il veuille bien trouver le témoignage de
notre profonde et respectueuse gratitude pour
l'intérêt qu'il a bien voulu accorder à ce
travail.

Monsieur le Docteur MARCHEIX

Maître de Conférences Délégué
(Médecine Générale)

Qu'il veuille bien trouver le témoignage
de notre profonde et respectueuse grati-
tude.

Monsieur le Docteur CHEMINAT

Il a collaboré activement à notre étude.
Nous avons été très sensible à la cor-
dialité de son accueil.

Que ce travail soit pour nous l'occasion
de lui dire notre immense reconnaissance.

A Monsieur le Docteur POLIAK
Médecin Directeur du Sanatorium
F. Mercier (03) Tronget

A Monsieur le Docteur GIBAUD

Nous avons été touchés par les marques
de sympathie et l'aide précieuse qu'ils
nous ont apporté au cours de ce travail.

INTRODUCTION

Pour les cliniciens d'autrefois, la guérison définitive de la tuberculose était exceptionnelle. Même si la maladie avait une évolution favorable, les rechutes à long terme étaient fréquentes. Ainsi, s'était imposé l'image du " tuberculeux ", à la merci, toute sa vie durant, d'une nouvelle poussée évolutive. L'image du phtisique, associée d'abord aux critères esthétiques de la période post-romantique, s'est rapidement transformée en l'image de la déchéance sociale. Depuis l'époque où ont été largement employées de nouvelles médications antibacillaires, le pronostic et la " réputation " de cette maladie se sont à nouveau profondément modifiés. La puissance de ces nouveaux moyens thérapeutiques pouvaient faire espérer la disparition rapide de la tuberculose. La mise en pratique des traitements antibacillaires a démontré que cet espoir était vain. Le traitement supprime, le plus souvent, les poussées évolutives de la maladie, qui autrefois étaient fatales ; cependant, il n'épargne pas aux malades un certain nombre de rechutes, témoignant de la survivance du bacille dans les lésions traitées.

Cette survivance n'avait pas échappé aux premiers utilisateurs de la streptomycine. Très vite, ils se rendirent compte que malgré l'administration à un malade de ce médicament, les crachats d'un tuberculeux contenaient encore, pendant des mois, des bacilles vivants, sur lesquels le médicament n'avait aucune action.

La résistance des bactéries aux différentes drogues antibacillaires est vite apparue comme la cause essentielle des échecs thérapeutiques. Ce qui fait dire à Kreis : " La résistance est le problème central . Sans la résistance des bacilles, il n'y aurait plus aujourd'hui de tuberculose en évolution ".

Les causes de ces échecs sont aujourd'hui bien connues : traitement mal suivis, traitements incorrects, traitements interrompus trop précocement, sont autant de facteurs contribuant à l'apparition de la résistance des bacilles. Facteur d'échec médical et d'invalidité pour le malade, la résistance des bacilles contribue à maintenir l'endémie tuberculeuse, notamment par l'apparition, plus fréquente de nos jours, de bacilles résistants chez les malades n'ayant jamais été traités.

Que devient actuellement, le malade porteur d'une tuberculose à bacilles résistants aux antibiotiques ? Vingt années après le début de l'utilisation des premiers médicaments antibacillaires, nous nous proposons d'étudier quelle est l'incidence de la résistance, sur le devenir médical et social des tuberculeux pulmonaires. L'enquête " descendante " que nous avons réalisé, permettra de mieux apprécier l'importance actuelle de la résistance des bacilles aux différents antibacillaires.

Nous avons analysé les dossiers de tous les malades tuberculeux pulmonaires hospitalisés au Sanatorium Départemental de l'Allier à Tronget dans l'intervalle des années 1962 à 1966. Nous avons retenu tous les dossiers comportant une étude de la résistance.

Nous envisagerons quelle a été la méthode d'étude suivie, tant en ce qui concerne la technique de détermination de la résistance, qu'en ce qui concerne les caractères généraux de la population des malades. Après avoir ensuite défini les différents paramètres étudiés (anatomiques et radiologiques, cliniques et biologiques) nous traiterons du devenir médical puis du devenir social de ces malades.

I - METHODE D'ETUDE

1 - Détermination de la résistance

La première difficulté rencontrée concerne la détermination de la résistance des différentes souches bacillaires des malades. Il fallait une méthode d'étude unique pour toutes les souches, reposant à la fois sur une définition théorique et pratique exacte de la résistance. Tout d'abord qu'est ce que la résistance ?

Nous avons dit que la résistance du bacille de Koch aux antibiotiques est à l'origine une notion clinique résultant de l'utilisation du premier antibiotique en thérapeutique. Elle est alors considérée comme une entité homogène. La découverte de nouveaux antibiotiques, la connaissance des différentes évolutions sous traitement, devait amener à une définition plus précise, du phénomène de résistance. En 1961, Canetti et Grosset constatent expérimentalement qu'une population bacillaire, n'ayant jamais été au contact d'un antibiotique, n'est pas homogène, mais composée de deux parties. La première partie des germes, la plus importante numériquement, est sensible aux antibiotiques. La deuxième partie des germes, peu importante numériquement (1 germe sur 10.000 environ), moins sensible à l'activité des médicaments est nommée " résistante ". Ces bacilles particuliers encore appelés " variants résistants " existent dans toutes les souches bacillaires, leur proportion varie dans chaque souche tant numériquement que par leur degré de résistance. Ces variants résistants peuvent être classés en plusieurs groupes selon la concentration en antibacillaire qu'il tolèrent. Certains supportent des taux 100 à 1000 fois supérieurs à la concentration minimale inhibitrice de la majorité des germes, sans qu'ils cessent de se multiplier. Ainsi, une thérapeutique aveugle, ignorant leur existence, aurait pour résultat la sélection de ces variants résistants et leur multiplication qui conduirait à la résistance. Il convient donc de déterminer dans une population bacillaire inconnue, la

proportion exacte de ces germes qui résistent à une concentration semie égale, schématiquement, à la concentration de l'antibiotique utilisé in vivo.

Nous avons adopté, pour déterminer les résistances, la méthode décrite par Canetti, Rist et Grosset. Rappelons sommairement son principe. La culture des bacilles de chacun des malades a été établie à partir des bacilles recueillis au cours de trois tubages gastriques réalisés le matin à jeun à une journée d'intervalle.

C'est à Kreis que nous emprunterons la description de la technique d'étude de la résistance :

" Dans le tube de cultures qui contient des colonies de bacilles du malade, on prélève des parcelles du plus grand nombre possible de ces colonies en ajoutant de l'eau distillée ; on réalise une émulsion microbienne dont on peut comparer l'opacité à celle d'une dilution étalon. On a ainsi réalisé la suspension mère des bacilles du malade, mais on en connaît que très approximativement la richesse en germes. Il suffit alors de prélever 1 ml de cette suspension et de la porter dans un tube contenant 9 ml d'eau distillée, pour avoir une suspension au 1/10. En répétant cette manoeuvre à partir de la dilution au 1/10, on obtient une dilution au 1/100 et ainsi de suite jusqu'au 1/100.000

On ensemence ensuite sur deux tubes de milieu de Löwenstein sans médicament et sur des tubes de milieu de Löwenstein additionnés de concentrations de médicament choisies, 2/10 de ml des suspensions au 1/1000 et au 1/100.000. Après 28 et 40 jours d'étuve, on examine les tubes. Supposons que sur les milieux qui ont été ensemencés avec la suspension au 1/1000, il y ait une culture confluyente, et sur ceux ensemencés avec la suspension au 1/100.000, il y ait un nombre lisible de colonies, soit 30 sur un tube et 36 sur l'autre, soit en moyenne 33. On en déduit que chacun des tubes de milieu contenant le médicament ensemencé avec la dilution au 1/100.000 a reçu aussi 33 bacilles et que les tubes ensemencés avec la dilution au 1/1000 en ont reçu 3300.

Supposons que les résultats se disposent de la façon suivante pour l'isoniazide :

Dilutions	Concentrations d'isoniazide			
	0	0,1 $\mu\text{g/ml}$	0,2 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$
1/1000	confluentes	confluentes	confluentes	0 colonies
1/100.000	30 colonies 36 colonies	34 colonies	4 colonies	0 colonies

Aspect des tubes au 40ème jour

Le tube à 0,1 $\mu\text{g/ml}$ porte 34 colonies, c'est-à-dire autant que le tube sans isoniazide. Le tube 0,2 $\mu\text{g/ml}$ porte 4 colonies soit $4/33 = 12\%$ des colonies du tube témoin. Il y a 12 % de bacilles résistant à 0,2 $\mu\text{g/ml}$ d'isoniazide ".

On procédera de la même manière à l'étude de l'activité de chacun des antibiotiques. Les pourcentages limites minimum de colonies, admis pour classer une souche connue résistante, ont été calqués sur ceux préconisés par Canetti et Grosset en 1963.

Concentration en $\mu\text{g/ml}$ du médicament dans le milieu de culture	Pourcentage minimum de colonies caractérisant la résistance
Isoniazide 0,1 0,2	10 % 1 %
Streptomycine 2 4	50 à 100 % 1 %
P. A. S. 0,25 0,50 1	10 % 1 % 1 %
Ethionamide 20 30	10 % 1 %
Cyclosérine 20 30 40	50 à 100 % 10 % 1 %

Nous avons recherché toutes les résistances selon cette méthode, la plus à même de déceler la moindre diminution de sensibilité des souches aux antibiotiques. Ces résistances ont toutes été réalisées dans le même laboratoire, par le même personnel, au sanatorium F. Mercier.

2 - La population étudiée

Nous devons envisager maintenant les caractères généraux de la population des malades dont nous avons suivi l'évolution médicale et le devenir social. Cette population comprend 104 tuberculeux pulmonaires hommes dont la résistance des bacilles fut étudiée entre 1962 et 1966, au cours de leur hospitalisation au Sanatorium Départemental de l'Allier F. Mercier. Pendant cette période, 1003 malades furent hospitalisés et 211 d'entre eux étaient porteurs de bacilles résistants. Parmi ces 211 malades, 104 seulement furent ultérieurement surveillés médicalement par un dispensaire de l'hygiène sociale. Dans ces 104 cas, il nous a été possible de recueillir les éléments médicaux et sociaux indispensables pour notre enquête, grâce au concours des médecins des dispensaires chargés de la surveillance des malades, après la cure ou l'interruption de cure sanatoriale. Nous remercions les médecins de Dispensaire de l'Hygiène Sociale de nous avoir communiqué ces renseignements. Il est à noter que ces 104 malades sont tous de nationalité française.

Nous n'avons pas cherché à établir un choix dans les cas retenus, cependant il convient de souligner que notre enquête porte seulement sur 104 cas, pour un total de 211 résistances recensées entre 1962 et 1966. Un tuberculeux à bacilles résistants sur deux n'a pas été suivi médicalement à sa sortie du sanatorium par son médecin de dispensaire. Pour ces malades, il n'a évidemment pas été possible de suivre l'évolution médicale faute d'éléments d'information sérieux. Nous verrons cependant plus loin, quelques aspects particuliers de leur devenir, au travers des rares informations dont nous disposons.

Les 104 malades constituant la population de référence, sont originaires de toutes les régions de France : la moitié est originaire des départements du centre de la France ; l'autre moitié, provenant de toutes les régions de France, a été placée en cure sanatoriale par les services de pneumo-phtisiologie parisiens. Cette seconde catégorie de malades, d'origine géographique moins homogène que la précédente, donne toutefois à notre étude, un caractère moins régional.

Professionnellement, les 104 malades se répartissent ainsi :

- 14 ouvriers agricoles
- 8 agriculteurs exploitants
- 12 manoeuvres de l'industrie
- 14 employés de commerce et d'industrie
- 16 artisans
- 4 commerçants
- 6 retraités
- 2 professions libérales
- 6 militaires retraités

Ces professions sont celles qu'exerçaient les malades avant le début de la maladie quelle que soit la date de découverte de la tuberculose. Tous ont donc eu une activité réelle. Au contraire les 107 sujets pour lesquels il est impossible de suivre l'évolution et le devenir, ont des professions souvent inconnues ou peu stables, ou bien encore, pas de profession du tout. Cela n'enlève rien au caractère représentatif de la population de référence sur laquelle porte principalement notre étude.

La moyenne d'âge de nos 104 malades, au moment de la découverte de la résistance est de 50 ans. C'est donc d'une manière générale, une population relativement âgée. Le début de la maladie tuberculeuse précède en moyenne de six ans la découverte de la résistance. Nous reviendrons sur cette question dans l'étude du devenir médical de ces malades.

Les formes anatomo-cliniques de tuberculose pulmonaire rencontrées sont variables. Ce sont des formes toujours " actives " bactériologiquement, parfois apparaissant comme stables cliniquement. On note :

- 20 formes fibro-nodulaires
- 52 formes ulcéro-fibro nodulaires
- 16 formes cavitaires
- 10 pleurésies séro-fibrineuses
- 4 pyothorax

Dans 58 cas il s'agit de tuberculoses étendues, dans 33 cas de tuberculoses de moyenne étendue, dans 13 cas de tuberculoses discrètes.

Examinons maintenant les différentes affections associées à la tuberculose. Quelle est tout d'abord, l'importance de l'alcoolisme ? Les résultats de l'interrogatoire, et la connaissance particulièrement aisée, en milieu sanatorial, des besoins individuels en alcool n'ont pas été les seuls critères d'étiquetage. Notre classification est fondée sur les résultats de la pratique systématique des tests d'exploration hépatique classiques, voire de l'électrophorèse, dans certains cas. Ainsi, sur les 104 cas de notre étude, 52 sont des alcooliques authentiques, soit la moitié. Parmi les autres affections associées à la tuberculose nous trouvons 16 cas d'ulcères gastro-duodénaux, 4 troubles caractérisés, 2 diabètes, 2 cas de pneumoconiose. Sur les 104 malades, 42 ont interrompu leur cure sanatoriale prématurément: 18 ont été renvoyés de l'établissement pour motif disciplinaire, 24 ont quitté l'établissement sans accord médical.

3 - Types de résistances

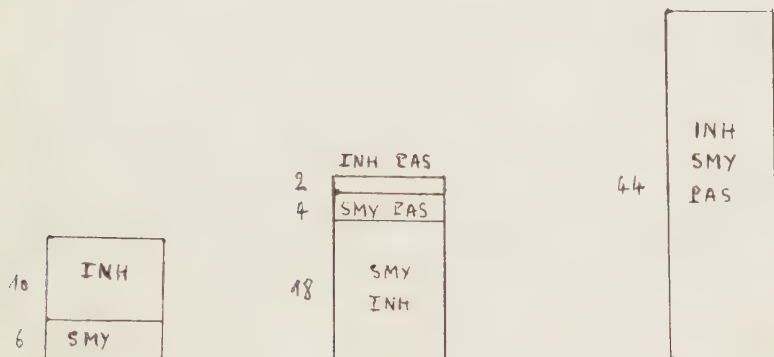
Sur les 104 sujets présentant une résistance bacillaire, on note 8 cas de résistance primaire pour 96 cas de résistance acquise. Sur les 1003 malades hospitalisés de 1962 à 1966, la proportion des résistances primaires est particulièrement faible 8/1000. Ce pourcentage est en totale discordance avec les données de la littérature. En 1964, le Centre Français d'Etude sur la résistance primaire, (Canetti, Kreis, Thibier et Grosset) sur 2144 cas de tuberculoses non traitées provenant de diverses régions de France

mentionne 211 résistances, soit 9,8 %. La faiblesse de notre pourcentage en résistance primaire est explicable. En milieu sanatorial, rares sont les malades hospitalisés n'ayant jamais reçu de traitement antibiotique antérieurement. Notre pourcentage est donc loin d'être à l'image de l'importance réelle de la résistance primaire.

Sur nos 8 cas de résistance primaire, 6 souches sont résistantes à la streptomycine, 4 souches à l'isonazide, 2 souches au PAS. La résistance primaire la plus fréquemment rencontrée, comme l'ont constaté nombre d'auteurs (Et. Bernard, Kreis , Canetti, Thibier, Grosset), est la résistance à la streptomycine. Cependant 4 souches sont résistantes à 2 antibiotiques majeurs, une souche aux 3 antibiotiques majeurs. Dans ce dernier cas, une question se pose : une résistance primaire aux trois antibiotiques majeurs étant exceptionnelle, s'agit-il d'une erreur de titrage dans l'étude de la résistance, s'agit-il de bacilles tuberculeux humains, s'agit-il d'une souche atypique ou enfin s'agit-il d'un réel cas de résistance primaire ? Toutes les données bactériologiques d'identification et d'authentification n'ayant pas été réunies, nous reviendrons sur cette question, en particulier au travers de l'étude du devenir médical de ce malade.

Dans nos 8 cas de résistance primaire, nous n'avons mentionné aucune résistance à la cyclosérine. Nous avons pensé qu'il convenait d'en traiter à part. En effet, si l'on tient compte des critères de résistance à la cyclosérine énoncés précédemment, 42 souches microbiennes sur 104 présentent une résistance primaire totale, ou partielle, à cet antibiotique. Ces 42 souches avaient été testées avant tout traitement à la cyclosérine. Nous pensons qu'il s'agit là, soit d'une erreur de titrage due à la fixation d'un seuil de résistance trop bas, soit d'une réelle élévation du seuil, induite par l'existence d'une résistance acquise à un ou plusieurs des antibiotiques majeurs. En faveur de la première hypothèse, plaide l'absence de résistance acquise aux autres antibiotiques dans 10 cas, alors que dans les 32 autres cas, on retrouve à côté de la résistance primaire à la cyclosérine, une résistance à un ou à plusieurs des médicaments majeurs. Il semble donc bien, comme le pensent Reiss et coll., qu'il se crée une diminution de la sensibilité à la cyclosérine, lorsqu'il existe déjà, une résistance aux autres antibiotiques.

Il reste à envisager les 96 cas de résistance secondaire. A la streptomycine, 72 souches sont résistantes, à l'isoniazide 70 souches, au PAS 48 souches, à la cyclosérine 16 souches, à l'éthionamide 8 souches. Les souches résistantes à un, deux ou trois des médicaments majeurs se répartissent selon le schéma suivant :



Par ailleurs, on note 18 souches résistantes aux antibiotiques mineurs. Ces résistances sont, pour la plupart, associées à des résistances aux médicaments majeurs. 16 souches sont résistantes à la cyclosérine, 8 le sont à l'éthionamide.

4 - Critères d'étude du devenir médical

Nous venons d'analyser les caractéristiques générales des 104 cas de tuberculose à bacilles résistants. Il nous reste à définir les critères qui permettront d'apprécier leur devenir médical, et, d'autre part, en fonction de quels éléments nous allons envisager ce devenir.

Les critères permettant d'apprécier les devenir médical des malades sont nombreux. Ce sont en premier lieu des critères cliniques et fonctionnels, recueillis au cours d'examens et d'interrogatoires successifs. Ce sont ensuite, des critères anatomiques et radiologiques nécessitant des examens radiologiques répétés et comparatifs. Ce sont enfin, des critères biologiques et en particulier bactériologiques. L'ensemble de ces informations ont été recueillies pendant la période allant de la découverte de la résistance jusqu'à l'année 1968, c'est-à-dire de 2 à 6 ans après cette découverte.

La difficulté réside dans la définition d'une classification permettant d'apprécier les résultats de façon correcte. En effet, la guérison d'une lésion tuberculeuse, ne signifie pas pour autant la guérison du malade : telle lésion spécifique sera guérie, alors que telle autre ne le sera pas. D'autre part, les critères de classification doivent faire intervenir la part des lésions non spécifiques, pouvant évoluer pour leur propre compte, dans la période suivant la négativation des bacilloscopies. C'est pourquoi, plutôt que de parler de guérison, il apparaît plus correct de parler de stabilisation. Cet état correspond à la stabilisation radiologique des images pathologiques, mais également et surtout, à la négativation des bacilloscopies, à la normalisation des examens complémentaires (vitesse de sédimentation, etc...) et enfin, à une nécessaire amélioration clinique.

Nous utiliserons la classification suivante : bons résultats, expectorations négatives avec séquelles importantes (cliniques ou radiologiques) expectorations positives. La place prépondérante est accordée aux résultats des bacilloscopies : c'est le meilleur test d'activité de la tuberculose pulmonaire. En seconde place, viennent les critères cliniques, en particulier lorsqu'il s'agira de déterminer les séquelles fonctionnelles de la maladie. Enfin, vient la radiologie standard, d'un précieux apport en pratique, mais permettant difficilement de faire la part des lésions spécifiques de celles qui ne le sont pas, en particulier dans la période qui suit la négativation des bacilloscopies.

Le devenir médical ainsi compris sera étudié successivement, en fonction de différentes variables :

- le type de résistance (primaire ou secondaire)
- le temps d'évolution de la maladie précédant la découverte de la résistance

- la résistance des bacilles à chacun des antibiotiques (uni et multirésistances)
- le traitement institué et la façon dont il a été suivi
- la forme anatomique de tuberculose.

Nous traiterons dans un chapitre particulier les quelques éléments épidémiologiques recueillis.

Après avoir dressé un bref tableau général sur le devenir social des 104 malades, comportant les décès, les différents cas d'incapacité au travail, les reprises d'activité, nous examinerons ces constatations étroitement liées à leur état de santé en fonction des variables précédemment énumérées. Nous envisagerons ensuite les cas de reclassement professionnel et leurs modalités. Toutes ces informations nous ont été communiquées par les médecins des dispensaires chargés de la surveillance des malades.

II - LE DEVENIR MEDICAL

1 - Résistances primaires: 8 cas

Que sont devenus les 8 malades, porteurs de bacilles présentant une ou plusieurs résistances primaires? Pour chacun de ces malades, le dépistage de la maladie précède immédiatement la découverte de la résistance. Il convient de souligner : d'une part le faible nombre de cas recensés, d'autre part que ces 8 malades se sont montrés particulièrement coopérants au cours de leur traitement. Ceci dit, les résultats éloignés ne nous ont pas semblés plus décevants que pour les autres cas de résistance. Avec un recul de 6 années, les résultats globaux se répartissent ainsi :

- 2 décès, soit un malade sur 4
- 2 stabilisations sans séquelles importantes soit un malade sur 4
- 4 bons résultats soit un malade sur 2

Ces malades sont, soit relativement âgés, soit des vieillards, leur moyenne d'âge est de 61 ans. Que révèle l'analyse de ces 8 dossiers ?

Les deux décès sont survenus l'un 2 ans, l'autre 3 ans après le début de la maladie. Ce sont des malades âgés respectivement de 72 et de 70 ans, porteurs de tuberculoses étendues, tardivement dépistées, dont les bacilles sont résistants dans le premier cas à la streptomycine, dans le second à l'isoniazide. L'activité du traitement institué, comprenant dans les 2 cas deux antibiotiques majeurs et l'éthionamide - médicaments tous actifs - n'a amené aucune amélioration radiologique ni bactériologique. Le premier de ces malades est décédé dans un tableau d'insuffisance respiratoire, imputable à l'étendue des lésions parenchymateuses, le second dans un tableau d'urémie grave.

Il semble donc, que ces 2 décès soient plus liés à l'importance des lésions, à des déficiences de l'état général dues à l'âge qu'à la résistance elle-même.

Les deux stabilisations sans séquelles importantes, sont survenues chez des malades plus jeunes (46 et 48 ans) porteurs de bacilles résistants, dans le premier cas, à l'isoniazide et dans le second aux trois antibiotiques majeurs. Dans le premier cas, la résistance à l'I.N.H. n'a pas été un obstacle à la stabilisation. Elle fut obtenue après 12 mois de traitement comportant l'association streptomycine - PAS - éthioramide. Cette guérison s'est révélée durable pendant les 5 années qui ont suivi l'interruption de cure sanatoriale.

Dans le cas de résistance primaire aux 3 antibiotiques majeurs dont nous avons parlé précédemment, se pose avant tout un problème diagnostic. S'agit-il d'une souche de bacilles atypiques, d'une erreur de titrage dans l'étude de la résistance, ou enfin d'une réelle résistance primaire ?

Résumons tout d'abord l'observation de ce malade.

Monsieur Jean Lo... 46 ans, charpentier, sans antécédents familiaux ou personnels. En 1962, découverte de nodules du sommet gauche, lors d'une radiographie systématique. Pas de signes fonctionnels, asthénie légère.

Examens crachats : BK + ; cultures positives sans caractères distinctifs particuliers, étude de la résistance.

Traitement : INH 600 mg par jour pendant 3 mois.
1314 V 1g par jour Expectations négatives au 2e mois.
SMY IM 1g par jour

Antibiogramme : résistance totale à INH, PAS, SMY, sensibilité normale à cyclo, 1314

Traitement modifié : 1314 IV 1 par jour pendant 12
cyclo 1 g par jour mois avec
Kanamycine 1g diminution
par jour progressive
des doses

Amélioration radiologique nette, expectorations toujours négatives.

1963 départ du sanatorium avec accord médical

De 1963 à 1968 contrôles réguliers cliniques, radio et bactériologiques : pas de modifications

1964 primo infection latente de 2 enfants traités par INH seul, en préventorium, bons résultats.

Aucun des tests cliniques d'identification n'a été pratiqué. Une deuxième culture, pour contrôler la résistance n'ayant pas été faite, l'erreur de titrage n'est pas à exclure. Faute de ces éléments la souche bacillaire a été considérée, un peu hâtivement, comme résistante. Malgré l'absence de caractères particuliers des cultures, nous sommes plutôt enclins à penser qu'il s'agissait là d'une souche de bacilles atypiques. Quoi qu'il en soit, le résultat médical fut bon et confirmé par une stabilité de cinq années. Quant à la primo infection des enfants du malade, il semble bien qu'il ne s'agisse pas là d'une contamination familiale, puisque trois tubages cultures pratiqués sur le malade se sont révélés négatifs à cette époque. Sur ce cas particulier nous conclurons par une recommandation de Kreis : " A l'heure actuelle toute souche résistante d'emblée à un et surtout à plusieurs médicaments doit être soumise aux tests (test à la niacine, etc...) permettant d'affirmer qu'il s'agit de bacilles tuberculeux humains ". " Il est bon d'avoir une confirmation sur deux souches ou au moins sur deux examens de la même souche, pour accepter la notion de résistance primaire ".

Les 4 cas de résistance primaire ayant donné les meilleurs résultats, ont été confirmés par une surveillance médicale allant de 3 à 6 ans, selon les cas après la découverte de la maladie. Ce groupe de malades est moins homogène que les précédents. Deux de ces malades sont âgés d'environ 70 ans, les 2 autres de 40 ans. Les résistances sont également très variables : une résistance à l'INH seul, une à la streptomycine, une à l'INH et au PAS, une à l'INH et à la streptomycine. Les traitements médicaux, institués et modifiés au résultat de l'antibiogramme, n'excédèrent pas une durée de 24 mois. La négativation des expectorations fut obtenue après un traitement allant de 4 à 9 mois. Il est à noter que les 2 cas de résistances doubles (INH - PAS et INH - SMY) n'ont pas été un obstacle à la guérison des malades, bien que dans le second cas, celui de la résistance à l'INH et à la streptomycine, le traitement comportait une association de 3 médicaments d'activité mineure (PAS, cyclosérine, éthionamide.)

Dans ces 8 cas, la résistance primaire à un seul (3 cas) ou à 2 (4 cas) médicaments n'a pas été un obstacle à la guérison ou à la stabilisation de 6 malades, soit les $\frac{3}{4}$ des cas. Les deux décès enregistrés sont plus imputables à des facteurs associés (sénilité, troubles ventilatoires du tuberculeux pulmonaire) qu'à la résistance elle-même. Il faut souligner que le faible nombre de cas étudiés interdit toute extrapolation comme toute étude séparée du devenir médical, selon les différents types de résistances primaires. Compte tenu de l'augmentation croissante du nombre de cas de résistances primaires recensés chaque année (Canetti, Thibier, Grosset), le danger principal de cette résistance semblerait donc surtout lié à la méconnaissance qu'on en a.

L'augmentation du nombre des résistances primaires à deux médicaments, et parfois même à trois, outre le risque précédemment cité, pose un problème d'ordre thérapeutique qui risque de devenir difficile à résoudre dans les années à venir. C'est la raison essentielle de la recherche systématique de la résistance primaire, dans toutes les nouvelles souches bacillaires.

2 - Résistances acquises : 96 cas

Envisageons maintenant quel a été le devenir médical des 96 malades porteurs de tuberculose pulmonaire à bacilles résistants, cette résistance étant acquise. Pour ce faire, nous étudierons successivement l'influence des différents facteurs, qui, pensons nous, ont dicté le cours de la maladie avec ses différents éléments pronostics, et le résultat éloigné. Rappelons que ce résultat a été apprécié avec un recul de 2 à 6 ans après la découverte de la résistance.

Les résultats globaux se répartissent comme suit :

- bons et excellents résultats : 11 soit 11,4 % des cas
- stabilisations avec grosses séquelles : 25 soit 26,2 % des cas
- rechutes, aggravations : 16 soit 16,6 % des cas
- décès : 44 soit 45,8 % des cas

Sur les 44 décès, 34 sont imputables à la maladie ou à ses conséquences directes, les 10 autres décès sont dûs à des causes étrangères à la tuberculose (vieillesse, cancer, etc...)

Ces résultats ne tiennent absolument pas compte des caractères propres à chacun de ces malades, et en particulier des modalités d'apparition de la résistance. Aussi convient-il d'examiner dans une première étape la durée d'évolution de la maladie précédant la découverte de la résistance. Nous distinguerons les résistances acquises au cours du traitement de la première atteinte tuberculeuse, des résistances acquises au cours des rechutes successives, ou chez les tuberculeux chroniques.

En fonction du temps d'évolution de la maladie

Dans 29 cas, une résistance acquise est apparue au cours du traitement d'une première atteinte. Le plus souvent (22 cas) les bacilles n'avaient jamais disparu des crachats après un traitement triple, théoriquement efficace, d'une durée de 3 à 4 mois. Un nouvel antibiogramme avait alors montré l'apparition d'une, ou de plusieurs résistances. Dans 7 cas au contraire, les bacilles avaient totalement disparu des expectorations puis étaient réapparus. Chez ces 29 malades, une enquête devait révéler l'irrégularité des prises de médicaments. Le traitement fut modifié d'après les données du nouvel antibiogramme, en particulier par l'introduction d'au moins un antibiotique auquel les bacilles des malades étaient sensibles. Un recul de 2 à 6 ans permet de juger de l'efficacité du nouveau traitement. On note :

- 6 bons résultats soit 20 % des cas
- 7 stabilisations soit 25 % des cas
- 4 mauvais résultats soit 15 % des cas
- 6 décès soit 20 % des cas imputables à la maladie
- 6 décès soit 20 % des cas non imputables à la maladie

Il est évident que les irrégularités de prises médicamenteuses antérieures se sont retrouvées après la

modification du traitement, malgré les recommandations médicales. Cependant quel que soit les circonstances d'apparitions de la résistance au cours du traitement d'une première atteinte tuberculeuse, les chances de guérison ou de stabilisation d'un malade sont de l'ordre de 50 %. La méconnaissance d'une modification nette de la sensibilité des bacilles au cours du traitement d'un malade, implique un élément pronostic péjoratif sur le cours de l'affection.

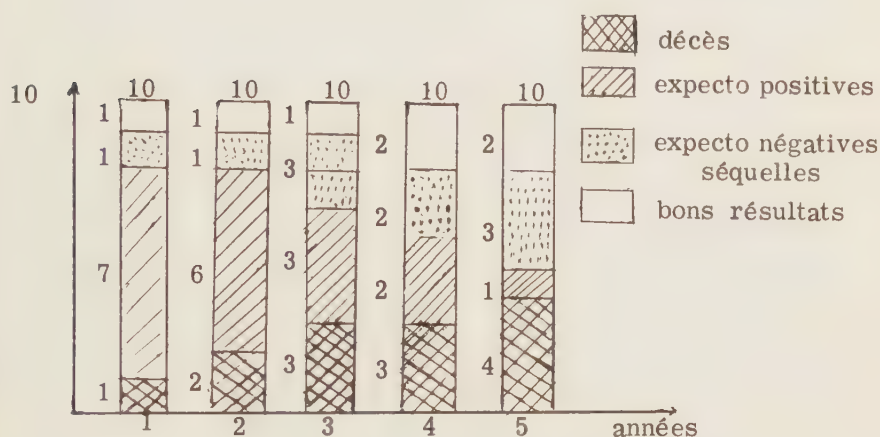
Il faut enfin envisager les 67 cas de rechutes à bacilles résistants survenues après un premier traitement ayant amené la disparition des bacilles des crachats, sans qu'une résistance se soit alors manifestée. Ils représentent 69 % des cas de résistance acquise. Ces 67 malades ont présenté au moins une rechute, certains d'entre eux sont des chroniques. On note 2 poussées évolutives, dans 28 cas ; 3 dans 25 cas ; 4, 5 ou 6 poussées évolutives dans 14 cas. Les modalités d'apparition de la résistance sont ici plus difficiles à établir parceque plus complexes. On retrouve l'irrégularité des prises médicamenteuses, les interruptions momentanées du traitement en raison d'intolérances médicamenteuses, mais aussi, l'utilisation de deux ou même parfois d'un seul antibiotique dans l'intervalle des cures sanatoriales, sans preuves sérieuses de leur efficacité. Globalement les résultats éloignés sont les suivants :

- 10 bons résultats soit 15 % des cas
- 9 malades soit 13 % dans des cas restent négatifs malgré d'importantes séquelles
- 16 mauvais résultats soit 24 % des cas (évolutions chroniques)
- 32 décès soit 48 % des cas, dont 6 imputables à la tuberculose.

Les rechutes à bacilles résistants sont plus graves que les premières atteintes tuberculeuses au cours desquelles apparaissent des résistances. Le pourcentage de stabilisations et de guérisons (19 cas sur 67) est de 30 % environ dans le premier cas, de 44 % dans le second.

En fonction de la résistance elle même : Nous venons de souligner quelles sont les incidences du délai et du mode d'apparition de la résistance sur le devenir médical des malades. Il convient d'étudier maintenant ce devenir en fonction de la résistance à chacun des antibacillaires, et par la suite, à plusieurs antibacillaires.

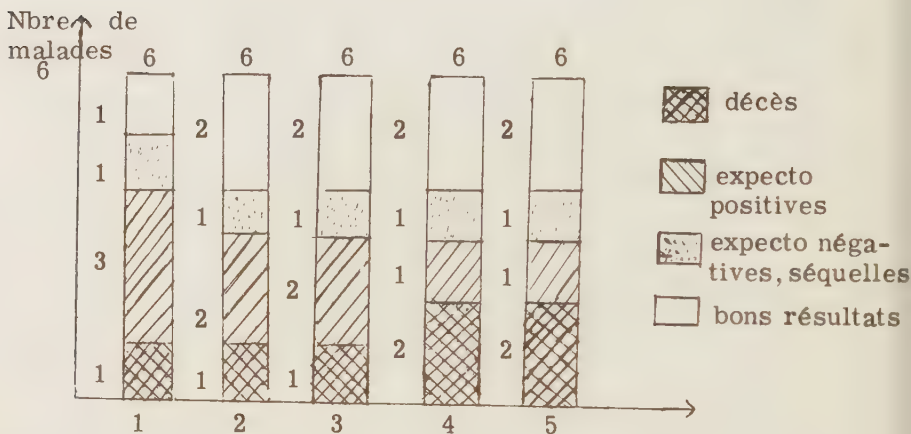
Monorésistances : La résistance des bacilles à l'isoniazide seul a été rencontrée dans 10 cas sur les 96 cas de résistances acquises. Quelles sont les conséquences éloignées de cette résistance chez les malades traités par une association médicamenteuse active ?



Après une année de traitement 2 malades ont des expectorations négatives, les 7 autres sont encore positifs, on note un décès. Au cours des 4 années suivantes, la mortalité suit une courbe ascendante. A la cinquième années 4 malades sont morts et 4 seulement sont stabilisés.

Une remarque est à faire. L'INH résistance est un obstacle à la négativation des cultures dans 8 cas sur 10 au bout de la première année. Dans ces 8 cas, de nouveaux antibiogrammes furent pratiqués ultérieurement à l'application d'un traitement antibiotique actif. Dans 6 cas, le second antibiogramme a révélé une résistance aux deux autres antibacillaires majeurs. Il semble donc que chez les malades antérieurement traités et devenus porteurs de bacilles résistants à l'INH seul, la résistance fasse obstacle à l'efficacité de l'association médicamenteuse. Il se crée de nouvelles résistances à des antibacillaires auparavant actifs. L'irrégularité des prises médicamenteuses se retrouve en général aussi bien après qu'avant la découverte de la résistance à l'isoniazide. Elle n'est qu'un des éléments de l'échec thérapeutique, l'élément essentiel étant la résistance à l'isoniazide.

La résistance des bacilles ne portant que sur la streptomycine a été rencontrée dans 6 cas seulement. Après 2 années de traitement par une triple association médicamenteuse, 3 malades ont des expectorations négatives, les expectorations de 2 malades sont positives. Au cours des années suivantes, on note 2 décès, dont un n'est pas imputable à la tuberculose, et 1 cas où les crachats sont encore positifs.



Cinq années après la découverte de la résistance, on note : 3 malades aux expectorations négatives, considérés comme stabilisés, deux malades sont morts (un décès non imputable à la tuberculose). Il semble donc que les résultats médicaux éloignés sont identiques à ceux obtenus trois années après la découverte de la résistance à la streptomycine.

Les résultats éloignés, comparés à ceux de nos cas de résistance à l'isoniazide montrent que les résultats lointains, en ce qui concerne la mortalité, sont moins mauvais pour les porteurs de bacilles résistants à la streptomycine. Thomas, de 1956 à 1961 à Birmingham, a pu observer, depuis le jour de découverte de la résistance une centaine de malades porteurs de bacilles résistants soit à la streptomycine soit à l'isoniazide. Ses conclusions sont différentes des nôtres. Pour cet auteur, 5 ans après la découverte de la résistance, la mortalité s'élève à 26 % des

malades en cas de résistance à l'isoniazide, à 48 % en cas de résistance à la streptomycine alors que de notre côté la mortalité est de 40 % en cas de résistance à l'isoniazide, de 33 % en cas de résistance à la streptomycine.

Quelles sont les causes de telles différences dans le devenir des malades selon l'une ou l'autre des statistiques ? En premier lieu l'appréciation de l'activité de la tuberculose ne repose pas, dans l'un et l'autre cas, sur des critères identiques. Thomas accorde beaucoup d'importance aux constatations cliniques et radiologiques. Au contraire, nous avons surtout tenu compte des données bactériologiques comme test d'activité de la maladie. D'autre part, dans la statistique de Thomas, on assiste à une augmentation progressive du nombre des guérisons après 2 années de traitement. Elle dépend avant tout de thérapeutiques associées non médicamenteuses, en particulier, de la chirurgie. Nos malades, dans aucun des cas étudiés, n'ont subi l'intervention chirurgicale : l'apparition depuis 1962 de nouveaux médicaments de relais permettait la poursuite du traitement médical en vue d'obtenir la stérilisation des crachats de nos malades.

Aucun cas de résistance au P.A.S. isolé, ne fut rencontré sur les 96 cas de résistance acquise. Elle est cependant non exceptionnellement associée à d'autres résistances portant sur des médicaments plus actifs, nous le verrons plus loin. Ces deux constatations confirment l'idée selon laquelle les traitements où le PAS associé à des médicaments plus actifs, protègent les bacilles du malade d'une résistance isolée au PAS.

Huit souches comportent une résistance à l'éthionamide, associée en outre à d'autres résistances. Sa découverte étant encore récente en 1961, il est difficile de se faire une idée sur la fréquence et la rapidité d'apparition de la résistance à l'éthionamide dans notre lot de malades. De plus l'absence de souches résistant uniquement à ce médicament ne permet pas d'étudier le devenir médical des malades en fonction de ce seul paramètre.

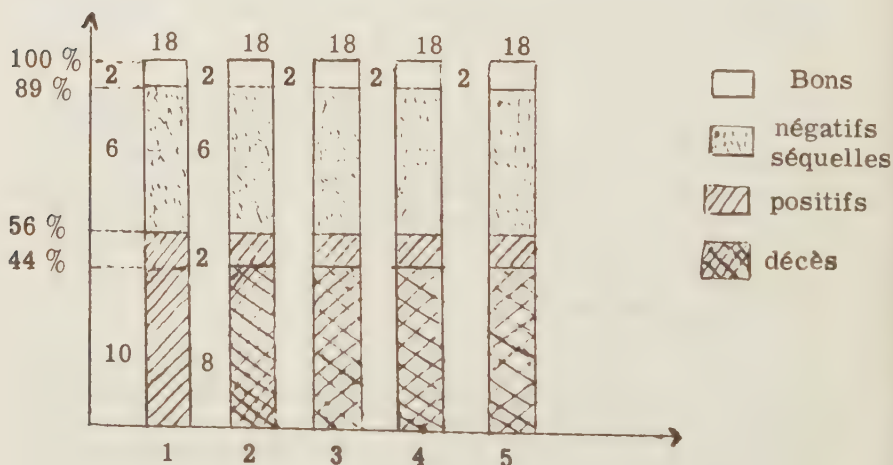
Seize souches présentent une résistance secondaire à la cyclosérine, conjointement à d'autres résistances. En effet, ce médicament a toujours été utilisé après la découverte de plusieurs résistances aux antibiotiques majeurs. Aussi, le devenir médical de ces malades, ne peut pas être étudié uniquement en fonction de cette seule résistance.

En résumé, l'étude du devenir médical des malades en fonction de la résistance de leurs bacilles à chacun des antibacillaires pris séparément se révèle particulièrement délicate. Du faible nombre de cas recensés, il se dégage que la résistance à l'INH est de plus mauvais pronostic que celle à la streptomycine : 5 années après leur découverte, la mortalité est de 40 % dans le premier cas, de 33 % dans le second. L'appréciation des conséquences de la résistance des bacilles aux médicaments de relais est encore plus difficile à formuler. En effet, ce type de résistance n'est jamais isolé à un seul antibacillaire. Aussi convient-il d'étudier les conséquences éloignées de la multirésistance des souches bacillaires.

Polyrésistances doubles :

Une résistance simultanée à deux médicaments majeurs fut trouvée pour 24 souches bacillaires. La double résistance à l'INH et à la streptomycine (18 cas) est de loin la plus fréquente. On note par ailleurs 4 cas de résistance à la streptomycine et au PAS, 2 cas à l'INH et au PAS.

Les malades résistants à l'INH et à la streptomycine avaient été soumis aux 3 médicaments classiques, ce traitement fut modifié au vu du résultat de l'antibiogramme par l'introduction d'au moins deux autres antibiotiques actifs.



La figure montre, qu'après une année de traitement, le pourcentage de négativation est de l'ordre de 44 %. Au cours des années suivantes, ce pourcentage se maintient : la proportion entre bons résultats et négativations avec séquelles radiologiques importantes, reste identique à celle de la première année.

Au cours de la deuxième année, après la découverte de la double résistance, 8 malades sont décédés (44 %) et 2 malades ont toujours des crachats positifs. Au cours des années suivantes, ces constatations sont identiques. Il faut ajouter que sur les 8 décès enregistrés, 2 (soit 11 % des malades) ne sont pas imputables à la maladie tuberculeuse.

Un point intéressant est que les résultats lointains sont identiques à ceux obtenus après un à deux ans de traitement. Ajoutons que dans aucun des ces cas une thérapeutique chirurgicale ne fut pratiquée en raison de l'étendue des lésions justiciable d'un tel traitement. Si bien qu'il semble possible de formuler un pronostic à longue échéance dès la fin de la première année de traitement. Le résultat bactériologique du traitement à la fin de la première année, constitue le premier élément pronostic : si les expectorations du sujet sont toujours positives, celui ci n'a que 2 chances sur 10 de survivre dans les 4 années suivantes. Au contraire, si les expectorations se sont négativées le malade a toutes les chances de survivre. Le second élément pronostic est plus complexe, il fait intervenir la nature et l'extension des lésions pulmonaires et le terrain sur lequel s'est développée la maladie (âge, antécédents personnels, etc...).

Sur les 24 souches bacillaires comportant deux résistances, 4 souches étaient résistantes à la streptomycine et au PAS. Les 4 sujets en sont à leur troisième rechute. Comme dans les cas précédents ces malades furent soumis à un traitement triple modifié au résultat de l'antibiogramme. Trois années après cette modification de traitement, on note un seul décès, non dû à la tuberculose d'ailleurs, alors que les 3 autres malades sont tous stabilisés, mais porteurs de séquelles radiologiques variables selon les cas. Dans les 2 années suivantes aucune rechute ne fut rencontrée chez ces 3 sujets.

Il semble donc que la double résistance à la streptomycine et PAS est de gravité moindre que celle à la streptomycine et INH.

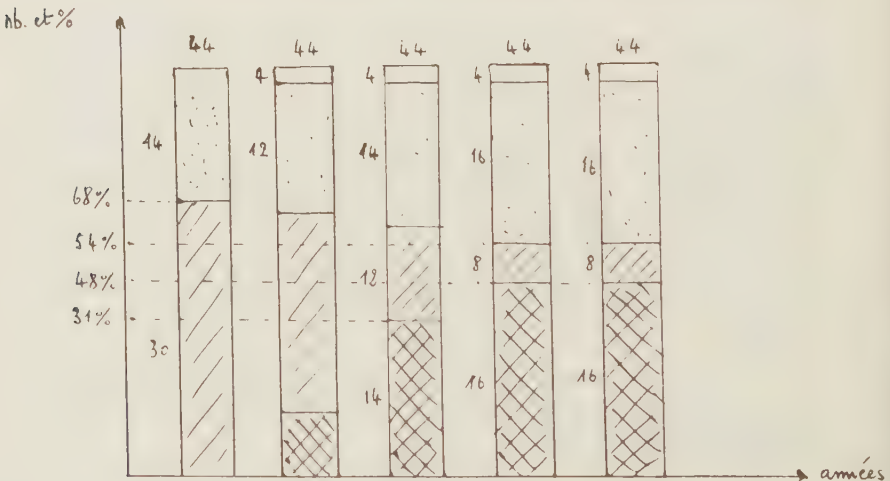
On note deux cas de double résistance à l'INH et au PAS parmi les 24 souches bacillaires. Les modalités thérapeutiques de ces malades sont les mêmes que dans les deux cas précédents. L'interprétation des résultats est cependant plus difficile étant donné le faible nombre de cas. Un des malades est mort, 3 années après la découverte de la résistance, des suites opératoires d'une thoracoplastie importante. L'autre malade fut stabilisé en 2 années, cette guérison se révéla durable.

Polyrésistances triples :

Parmi les 96 souches bacillaires comportant une résistance acquise, 44 souches présentent une triple résistance aux antibiotiques majeurs. Que sont devenus les malades porteurs de tels bacilles ?

Il faut souligner tout d'abord que la proportion de triples résistances (45 % des cas de résistance acquise) n'est pas à l'image de son importance numérique réelle. En effet, ces malades aux traitements particulièrement longs, sont de ce fait en nombre relativement grand en milieu sanatorial, ce qui explique leur importance numérique dans notre statistique.

D'autre part, ces mêmes malades ont été soumis à des traitements complexes. Les moyens thérapeutiques médicamenteux étant limités, des traitements chirurgicaux furent appliqués. On note 10 thoracoplasties, 4 pneumonec-tomies, 5 créations de pneumothorax, 6 pneumopéritonies.



La figure montre qu'au cours de la première année de traitement, 14 malades seulement soit 32 % se négativent. Cette proportion augmente progressivement, au cours des années suivantes, jusqu'à la quatrième année après la découverte de la résistance. Cette augmentation dépend avant tout d'une thérapeutique associée, notamment de la chirurgie.

A l'inverse, la proportion des cas de malades aux expectorations positives diminue. De 68 % à la fin de la première année de traitement elle passe à 18 % à la cinquième année.

Cependant le pourcentage des décès suit une courbe ascendante : de 18 % à la deuxième année, il passe à 36 % à la cinquième année.

L'étude successive du devenir médical des malades porteurs de bacilles résistants à un, à deux ou à trois médicaments permet de comparer les conséquences de ces trois types de résistance. D'une manière générale, la résistance à trois médicaments est la plus grave : la mortalité est de près de 50 % à la cinquième année. Deux remarques sont à noter :

Premièrement, les effets immédiats des traitements sont très différents selon le nombre de résistances des souches bacillaires. En cas de triple résistance, 68 % des malades présentent des expectorations positives au bout de la première année. Au contraire en cas de résistance unique, 60 % des malades sont encore positifs dans les mêmes délais.

Deuxièmement, cette différence dans les résultats thérapeutiques immédiats tend à s'amenuiser au cours des années suivantes. Après cinq années, on note 50 % de décès en cas de triple résistance contre 40 % de décès en cas de résistance unique. Il est donc vraisemblable que toutes les souches mono-résistantes sont devenues insensibles aux différents médicaments au cours des 5 années de traitement.

La découverte d'une résistance unique implique une réelle gravité pronostic. En raison de la résistance elle-même, qui limite l'éventail thérapeutique et réduit le nombre des médicaments pouvant être utilisés dans une association d'antibacillaires actifs.

Les chiffres et les faits que nous rapportons sont sensiblement analogues à ceux établis par de nombreux auteurs français et étrangers (1) Ces chiffres confirment la gravité des tuberculoses à bacilles résistants à un ou à plusieurs médicaments, en particulier à l'isoniazide.

L'étude des conséquences médicales de la résistance des bacilles aux médicaments de relais est plus délicate. En effet, les souches comportant une résistance à ces médicaments sont presque toujours insensibles à plusieurs antibiotiques majeurs. Dans ces conditions, il est impossible d'envisager séparément les conséquences de la seule résistance à ces médicaments.

Sur 16 malades dont les bacilles sont insensibles à un seul antibiotique majeur, 10 malades sont porteurs de bacilles également résistants soit à l'éthionamide soit à la cyclosérine. Parmi ce groupe de malades on note, proportionnellement à leur nombre, deux fois plus de décès en cinq années que pour les malades dont les bacilles sont sensibles à tous les antibiotiques de relais.

Sur 24 malades dont les bacilles sont insensibles à 2 antibiotiques majeurs, 14 de ces sujets ont des bacilles également résistants à l'éthionamide, à la cyclosérine ou aux deux. Parmi ces malades, on note trois fois plus de décès en cinq années que parmi les malades dont les bacilles sont sensibles aux seuls antibiotiques de relais.

Dans le groupe de malades porteurs de bacilles insensibles aux trois médicaments majeurs, on note également 3 fois plus de décès en 5 ans, dans le cas où les bacilles sont en plus résistants à un ou deux antibiotiques de relais.

La résistance aux antibiotiques d'activité mineure apparaît d'une particulière gravité. C'est un facteur

(1) - Tacquet et coll. rapportent en 1958 que chez 178 tuberculeux porteurs de bacilles résistants à l'isoniazide, suivie de 1 à 5 ans, on observe 13,4 % de décès, 24,2 % d'aggravation progressive, 43,3 % d'évolutions rapides, et 18 % seulement de guérisons. Fox et Sutherland, en 1959, suivent 39 malades devenus porteurs de bacilles résistant à la streptomycine et au PAS. Au bout de 5 ans, 15 étaient morts, 7 avaient une tuberculose en activité, 17 étaient stabilisés ou guéris soit 43 %.

d'aggravation des tuberculoses pulmonaires à bacilles déjà résistants aux médications majeures. Elle multiplie par 2 ou par 3, selon les cas, le nombre des décès dans la période des cinq années suivant sa découverte.

En fonction du traitement :

Envisageons le devenir médical des malades porteurs de bacilles résistants en fonction de la façon dont ils suivent leur traitement, et en fonction de la surveillance médicale ultérieure. Rappelons que sur 211 malades aux souches bacillaires résistantes, 150 malades ont interrompus leur cure sanatoriale prématurément ou pour des motifs disciplinaires, et que 104 malades seulement furent surveillés par un dispensaire de l'hygiène sociale, à leur sortie de sanatorium.

Parmi les 104 sujets, sur lesquels porte l'étude, 44 quittèrent le sanatorium contre l'accord médical ou pour des motifs disciplinaires et 26 d'entre eux devaient mourir dans les 5 années suivantes. Sur les 60 sujets, partis du sanatorium avec avis médical favorable, 20 mouraient dans les cinq années suivantes. Les chiffres sont éloquentes l'interruption des soins, quelle qu'en soit la raison, diminue de moitié les chances de survie au bout de la cinquième année.

Il n'est pas question de rechercher toutes les causes de l'interruption prématurée des soins en milieu sanatorial. Cependant l'examen de l'instantané médical qu'est le dossier individuel permet d'en comprendre les motivations. Nous trouvons à chaque dossier une ou plusieurs des mentions suivantes : sans domicile fixe, alcoolisme, pas de qualification professionnelle, situation familiale précaire (divorce, famille nombreuse, etc...) Ces handicaps personnels et sociaux constituent la principale cause de l'échec médical.

Dans leur étude sur les " tuberculeux pulmonaires non coopérants en milieu hospitalier et sanatorial dans le département du Puy-de-Dôme ". G. Bruhat, Goujon, Lavenue, C. Molina et Sirot rapportent un pourcentage de 57 % de bons résultats dans cette catégorie de malades. Parmi les malades porteurs de bacilles résistants de notre étude, le pourcentage de bons résultats n'est que de 10 %.

L'indiscipline dans les soins médicaux est lourde de conséquences. Lorsqu'à l'indiscipline s'ajoute la résistance des bacilles, on peut évaluer à 1 sur 10 la proportion des cas de guérison.

Devenir médical en fonction de l'étendue des lésions

Existe-t-il une influence directe des lésions tuberculeuses sur le devenir médical des tuberculoses à bacilles résistants ? Certains facteurs locaux empêchent le traitement d'agir sur les bacilles, et facilitent la multiplication des bacilles à l'intérieur des lésions. Est-ce la forme anatomique des lésions ou, au contraire, la résistance en tant que telle qui facilite le plus la prolifération des bacilles ?

Nous avons examiné les dossiers du plus grand nombre de malades dont les bacilles étaient résistants aux mêmes antibiotiques. Le groupe le plus vaste est représenté par les malades porteurs de bacilles résistants aux trois antibiotiques majeurs (44 malades). Les formes anatomiques sont variables. On note :

- 24 formes ulcero nodulaires
- 10 cavernes
- 6 formes nodulaires
- 4 pleurésies

Il n'existe pas de différence notable dans les résultats thérapeutiques obtenus selon l'une ou l'autre des formes anatomiques de maladie.

Par contre, l'examen des résultats éloignés, à l'intérieur de chaque groupe, révèle le rôle de l'extension des lésions sur le cours de la maladie et sur le devenir médical des sujets : après un délai de 5 années la proportion des négativations obtenues est de 24,2 % dans les cas de tuberculose étendue, de 39,3 % dans les formes de moyenne extension, de 76,9 % dans les formes discrètes de la maladie.

Ces faits tendent à prouver que la forme anatomique de la tuberculose pulmonaire n'intervient pas dans l'activité ou l'inactivité du traitement médical. L'extension des lésions par contre doit être retenue comme un facteur péjoratif, sans qu'il soit possible, à priori, d'en déterminer la valeur, dans chaque cas particulier.

Notions épidémiologiques

Nous avons vu les conséquences éloignées de la résistance des bacilles sur le devenir individuel de 104

malades. Qu'en est-il pour leur entourage ? Les informations recueillies, par l'intermédiaire des médecins de dispensaire, portent essentiellement sur la famille des malades. Les cas de contagé que nous rapportons sont donc numériquement en dessous de la réalité : se trouvent exclus toutes les contaminations extra familiales, celles survenues sur le lieu de travail notamment.

Malgré cette restriction, chez 10 malades soit près de 10 % du total des sujets, on retrouve une notion de contamination familiale parmi les proches parents : femme ou enfants.

Cela était prévisible dans 6 cas, soit parce que ces sujets étaient bacillifères à la sortie du sanatorium, soit parce qu'ils avaient présenté une ou plusieurs rechutes ultérieures.

Dans 4 cas au contraire, rien ne laissait prévoir cette contamination. Les malades avaient des expectorations négatives à leur sortie de sanatorium. Ils furent régulièrement suivis par un dispensaire et aucune rechute avec bacilloscopie positive ne fut enregistrée. Dans les 4 cas, il s'agissait de primo-infections infantiles, rapidement stabilisées par un traitement comportant la double association isoniazide - PAS.

Les 6 malades non stabilisés, ont contaminés 12 enfants. On note : 8 primo infections bénignes, 2 tuberculoses pulmonaires ulcéro nodulaires étendues, une méningite tuberculeuse, un cas d'adénite cervicale fistulisée.

Dans aucun des cas de contagé, il nous a été possible de connaître le résultat de l'antibiogramme pratiqué sur les souches bacillaires des sujets contaminés. Il est logique de penser que ces souches comportaient de nombreuses résistances.

Sur 104 anciens malades régulièrement suivis par un médecin une notion de contamination est retrouvée 10 fois soit dans près de 10 % des cas. Parmi les malades perdus de vue se soignant en général moins bien, il y a tout lieu de penser que la proportion est bien supérieure. On mesure ainsi les conséquences sociales de la négligence du traitement des tuberculoses à bacilles résistants.

III - DEVENIR SOCIAL

La tuberculose pulmonaire est une maladie essentiellement chronique, c'est-à-dire sujette à des rechutes ou à des réactivations. Nous avons vu que lorsque les bacilles du malade sont insensibles aux médications anti-bacillaires le risque de rechute augmente. Cette notion de risque explique pour une part, les modifications du mode de vie des malades guéris ou stabilisés à leur sortie du sanatorium. Elle n'est pas la seule. En effet douze mois ou plus de traitement, d'éloignement familial et d'interruption d'activités entraînent des modifications psychiques, des modifications du mode de vie en général, lors du retour à la vie active.

Quelles sont les conséquences de l'invalidité et des facteurs psychiques individuels sur l'activité professionnelle des sujets ?

	ouvriers agricoles	agriculteurs exploitants	ouvriers qualifiés	manoeuvres indus. et commerce	employés bureau	arti- sans	commer- çants	retrait- tés	divers	S. P. invalides	décés
Ancienne Profession	14	8	32	24	6	6	4	6	4	0	0
Profession actuelle	2	2	6	4	4	2	0	12	0	26	46

Professions exercées avant et après la maladie

Avant la découverte de la résistance, 98 malades avaient une vie professionnelle active, 6 étaient retraités. Cinq années après, 20 malades seulement ont retrouvé une activité professionnelle. Que sont devenus les autres malades ?

- 46 d'entre eux sont décédés
- 18 d'entre eux sont sans profession
- 8 d'entre eux sont en invalidité
- 12 d'entre eux sont retraités.

L'influence de l'âge des sujets sur l'activité professionnelle est particulièrement importante (50 ans d'âge moyen). En cinq années le nombre de retraités est passé de 6 à 12. Dix décès sur les 46 sont imputables à la vieillesse et à d'autres maladies.

Cette restriction faite, la tuberculose à bacilles résistants a des conséquences socio-professionnelles évidentes. Chez 98 sujets auparavant en activité, elle entraîne 36 décès, 18 interruptions d'activité et 8 invalidités. Vingt sujets reprennent leur activité antérieure.

La cause principale des décès est l'évolution de tuberculoses à bacilles multirésistants.

Quelles sont les causes des 8 invalidités accordées par les caisses de Sécurité Sociale, dans les cinq années suivant la découverte de la tuberculose à bacilles résistants ?

- Dans 3 cas il s'agit de reprises évolutives réelles ou considérées comme telles ; il n'existe aucune confirmation bactériologique. Il semble bien qu'il s'agisse plutôt de surinfections bronchiques.

- Dans 6 cas l'invalidité est due à l'insuffisance respiratoire secondaire à la maladie. Il est à noter que dans les 3 cas de surinfections bronchiques à répétition, il existe une telle insuffisance respiratoire. Elle est affirmée sur la foi de constatations cliniques (dyspnée, dyspnée d'effort, retentissement cardiaque) sans que des examens complémentaires notamment spirographiques aient été pratiqués. Cette insuffisance respiratoire est rencontrée essentiellement dans les formes fibreuses et rétractiles de la maladie.

- Dans 2 cas l'invalidité est due à la coexistence de séquelles tuberculeuses importantes et d'un diabète sévère. Deux fois d'ailleurs, on note, dans les 5 années suivant la

stabilisation, une rechute nécessitant un traitement médical d'une durée minimum de 15 mois.

Quelles sont les causes des 18 interruptions d'activité prolongées ?

- Dix fois il s'agit de malades non stabilisés, aux expectorations bacillifères. Ces sujets sont en maladie de longue durée ou en invalidité.

- Deux fois il s'agit de malades stabilisés, en chômage à la suite de la suppression de leur emploi. Agés de 51 et 52 ans, il leur a été impossible de trouver une nouvelle activité.

- Six fois il s'agit de malades stabilisés, n'ayant pas repris leur activité sans raison majeure. Dans 4 cas les malades se plaignent de dyspnée d'effort. Dans 2 cas aucun argument médical ne peut expliquer l'interruption d'activité. Il semble que ces malades ont tendance à exagérer la gravité de leur maladie, qu'ils craignent une rechute, ou qu'ils subissent des influences familiales ou professionnelles perturbantes.

Vingt malades stabilisés ont repris une activité professionnelle dans des délais allant de 6 à 15 mois après leur sortie du sanatorium. Pour eux, quelles ont été les conséquences socio-professionnelles de leur maladie ? On serait tenté de répondre : aucune, puisque tous ont repris leur profession antérieure. Mais ce serait méconnaître les efforts individuels de chacun de ces anciens malades pour vaincre le handicap physique et parfois même moral, causé par la maladie.

Il s'agit dans les 20 cas de bons résultats médicaux. Aucune rechute ne fut enregistrée dans les 5 années. L'âge moyen de ce groupe de malade est de 48 ans. Les résistances de leurs bacilles sont variables. On note 6 unirésistances aux médicaments majeurs, 7 résistances doubles, 7 résistances triples.

- Quatre de ces anciens malades se plaignent de dyspnée d'effort, 2 d'entre eux ont de fréquentes épisodes de surinfections bronchiques.

- Huit d'entre eux ont bénéficié de meilleures conditions de travail à leur reprise d'activité : meilleur isolement thermique, changement saisonnier de lieu d'activité, etc...

Dans près de 20 % des cas de tuberculose à bacilles résistants, la résistance et les séquelles tuberculeuses ne sont pas un obstacle au retour à la vie active. Ce sont là d'authentiques cas de guérisons.

Deux notions se dégagent à l'examen des conséquences socio-professionnelles de la tuberculose à bacilles résistants.

Premièrement les difficultés dans la reprise du travail sont grandes. La persistance des bacilles dans les expectorations, le danger que font courir de tels malades à leur entourage professionnel ou familial, sont des obstacles majeurs à tout retour à une vie active. Il existe également des raisons non spécifiques à la maladie, créant de réelles difficultés à la reprise d'activité. L'insuffisance respiratoire post tuberculeuse est fréquente. C. Molina et coll., dans une étude publiée en 1966 sur les " troubles ventilatoires chez les tuberculeux pulmonaires " rapportent 87 cas de perturbations spirométriques sur 114 examens systématiques, soit 76 % des cas tout venant. La fréquence de ces troubles respiratoires est encore confirmée par la scintigraphie pulmonaire qui visualise les altérations vasculaires à l'échelon capillaire, comme l'ont montré Cl. Molina, G. Meyniel et coll. Dans notre étude, 14 malades sur 46 soit 31 %, se plaignent de troubles ventilatoires cliniques. Quatre d'entre eux ont repris leur activité. Qu'elle soit la conséquence d'actes médico-chirurgicaux (6 cas) ou de la rétraction fibreuse seule (8 cas), l'insuffisance respiratoire post tuberculeuse mérite de retenir l'attention des médecins, en particulier au moment de la reprise du travail des anciens malades.

Deuxièmement, dans tous les cas de reprise d'activité, la profession actuelle est identique à celle exercée avant la maladie. Quelles sont les raisons invoquées par les malades, pour ne pas entreprendre un reclassement professionnel, alors que cette possibilité leur était offerte pendant la cure sanatoriale ? L'âge moyen avancé des sujets (50 ans) est un premier obstacle au reclassement. D'autres fois, la gravité réelle de la maladie, ne laisse pas entrevoir aux malades, la possibilité d'un retour à la vie active, y compris lorsqu'ils sont stabilisés ou guéris. Il est à noter enfin, que la nécessité du reclassement professionnel est beaucoup moins bien comprise parmi les travailleurs manuels non spécialisés, aux revenus modestes.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié le devenir médical et social de 104 tuberculeux pulmonaires, hommes, porteurs de bacilles résistants aux antibacillaires. Ces malades, hospitalisés au Sanatorium François Mercier, ont été suivis ultérieurement pendant une période allant de 2 à 5 ans après la découverte de la résistance de leurs bacilles.

Tous français, ces malades, d'âge moyen 50 ans, sont tous en activité au moment de la découverte de leur maladie. La plupart exercent des professions manuelles (ouvriers agricoles, manoeuvres d'industrie, ouvriers spécialisés). La moitié d'entre eux sont alcooliques. Près de la moitié des malades ont interrompu leur cure sanatoriale contre avis médical.

Nous avons recensé 8 cas de résistance primaire et 96 cas de résistance secondaire. La résistance des bacilles à la streptomycine est la plus fréquente : 72 cas ; vient ensuite la résistance à l'isoniazide 70 cas ; celle au PAS : 48 cas ; celle à la cyclosérine : 16 cas ; enfin celle à l'éthionamide : 8 cas. On note 44 souches résistantes aux trois antibiotiques majeurs, 24 souches résistantes à deux antibiotiques majeurs et 16 souches résistantes à un seul antibiotique majeur.

Dans les 8 cas de résistance primaire, on note 2 décès, survenus dans un délai de 5 ans, imputables à l'extension de la tuberculose ou à des lésions associées et 6 bons ou excellents résultats.

Dans les 96 cas de résistance acquise, on note, dans les 5 années suivant la découverte de la résistance, 36 bons résultats (37,4 %), 16 cas d'aggravation progressive (17 %) et 44 décès (45,7 %).

La durée d'évolution de la tuberculose, la non coopération des malades, l'existence de polyrésistances sont autant de facteurs aggravant le pronostic de la maladie.

La résistance à l'isoniazide semble plus grave que celle à la streptomycine. L'apparition d'une résistance à un antibiotique mineur, surajouté à celle à l'isoniazide ou à la streptomycine est aussi très péjorative.

La forme anatomique de la maladie a peu d'influence, par contre l'extension des lésions est un facteur de gravité.

Notons la fréquence des contaminations dans l'entourage (10 cas) sans que l'on puisse conclure à sa gravité, faute d'éléments d'appréciation.

- - - - -

Professionnellement, sur les 98 malades antérieurement en activité, 20 reprennent leur métier antérieur, 26 sont en invalidité ou en longue maladie, 12 sont retraités et 46 sont décédés.

La persistance des bacilles dans les expectorations, dangereuse pour l'entourage, est un obstacle majeur au retour à une activité professionnelle. L'insuffisance respiratoire post-tuberculeuse et les surinfections bronchiques particulièrement fréquentes, ne sont pas des contre indications formelles à toute reprise d'activité.

Il existe de réelles difficultés de reclassement pour ces malades relativement âgés et exerçant des professions manuelles.

Ces faits tendent à prouver la gravité de la résistance des souches bacillaires aux différents antibiotiques, tant pour les malades que pour leur entourage. Nous ferons notre l'idée de Kreis, selon laquelle " c'est autour

de la résistance que doit s'organiser toute la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire ". La pratique systématique de l'antibiogramme, avant le début du traitement, est une nécessité. Il doit être renouvelé éventuellement tous les 3 mois, afin de déceler une variation de la sensibilité des souches bacillaires.

La découverte récente de nouveaux antibacillaires (éthambutol et rifampicine) offre de nouvelles perspectives de traitement pour les malades considérés à ce jour comme incurables, en raison de la plurirésistance de leurs bacilles.

Vu, le 23 Mai 1969

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu, le 22 Mai 1969

Le Président de Thèse

C. MOLINA

Vu et Permis d'Imprimer

N° M 33/69

le 25 Juin 1969

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

- BARIETY, CHOUBRAC, SERFATI. - un problème toujours actuel, les rechutes en tuberculose pulmonaire.
Rev. Prat. 1960, 3, 259.
- BERNARD Et., KREIS B. - la résistance du bacille de Koch aux médicaments antibacillaires XIVème Congrès Nat. Tuberc. Nantes 1964, Masson (Paris éditeur).
- BERNARD Et., KREIS B., CHRETIEN J., JULIEN J.L. - le traitement de la tuberculose pulmonaire par les antibiotiques appliqués de façon prolongée et continue.
La sem. des Hop. Paris 1955, 307.
- BERNARD Et., KREIS B., PARIENTE D. et VOLVODITCH. - signification clinique des mesures de résistances bactérienne.
Bull. Un. Intern. Tuberc. 1957, 27, 242-244.
- BERNARD Et., KREIS B., PRETET, DUCOMET. - le pronostic des images radiologiques résiduelles après chimiothérapie.
Rev. de la Tuberc. 1957, 6, 581-601.
- BERNARD Et., PIERRON, BOCQUET, FABRE. - le risque qualitatif de rechute.
Rev. Tuberc. 1958, p. 678.
- BERNARD Et., PIERRON, LUNEL, FABRE, BAROID. - Conditions d'apparition et caractère des rechutes de la tuberculose pulmonaires de l'adulte (étude sur 234 cas).
Rev. de la Tuberc. 1958, 1, 1,
- BERNARD Et., PIERRON R., FABRE C., PRETET S. - les rechutes après chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte.
XVème Conf. Intern. Tuberc. Istambul - Bull. Intern. Tuberc. 1959, 29, 615-631.

- BONNIOT A., BARNIE J., FINOELST M. - Résultats de la résection dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, étude statistique de 400 cas.
Poumon et coeur 1958, 14, 525-544.
- BOURGEOIS P., ROLLIN G. - le problème des rechutes en tuberculose pulmonaire.
Sem. des Hop. 1957, 1, 536.
- BROUET G., MARCHE J. - Résultats obtenus par les traitements antibiotiques prolongés (six mois à deux ans) dans la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. 1954, 18, 851-890.
- BRUN J., VIALIER J., CAYRE R.M. - recherches sur l'activité exercée in vitro par la cyclorérine vis à vis de mycobactérium tuberculosis.
C.R. Soc. biol. 1956, 150, 1552-1555.
- CANETTI G., KREIS B., THIBIER R., GROSSET J. - Fréquence et caractères de la résistance primaire dans 2415 cas de tuberculose pulmonaire non encore traitées, provenant de différentes régions de France.
Tuberc. 1964 28, 1115-1158.
- CANETTI G., RIST N., GROSSET J. - Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions.
Rev. Tuberc., 1963, 27, 217-272.
- COLETSOS P.J. - l'évolution de la résistance bacillaire chez les tuberculeux pulmonaires en traitement par l'isoniazide.
Rev. Tuberc. 1953, 17, 75-89.
- CROFTON J. - L'effet de la chimiothérapie associée pour prévenir la résistance aux médicaments en tuberculose pulmonaire.
Bull. Un. Interna. Tuberc. 1953, 23, 269-291.
- DENOJEAN. - Enquête sur le reclassement professionnel des tuberculeux pulmonaires examinés au Centre de Sélection Psychotechnique de Lyon.
Arch. des mal. prof. 1959, 20, 572-574.
- DESPIERRES, OLLAGNIER C. - La reprise du travail du tuberculeux pulmonaire.
Arch. des mal. prof. 1959, 20, 516-523.

- FOX W., SUTHERLAND I. - A five year of patients in a controlled trial of streptomycin, para-aminosalicylic acid and streptomycin plus para-aminosalicylic acid and in pulmonary tuberculosis.
The Quart. J. Med. 1956, 25, 221-243.
- FREOUR et SERISE :- La notion de guérison en phtysiologie
Rev. de la Tuberc. 1956, p. 243.
- FREOUR et SERISE. - Etude critique des tests de guérison de la tuberculose pulmonaire.
Conc. Méd. 519, 1955, 411-413.
- GERMAIN J. - Les problèmes actuels du reclassement professionnel des tuberculeux pulmonaires.
Arch. des mal. prof. 1959, 20, 464-478.
- GERNEZ, RIEUX C., RAZEMON P., TACQUET A., FOURNIER P. - Etude bactériologique des lésions tuberculeuses enlevées par exérèse. Poumon et coeur 1954, 10, 523.
- KREIS B. - Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux médications antibacillaires Masson (Paris) 1966, un vol.
- KREIS B. et HAZEMAN J.J. - Les tuberculoses pulmonaires tertiaires d'emblée cliniquement rebelles aux antibiotiques et à la chimiothérapie.
Poumon et coeur, 1962 10, 959.
- LEVI-VALENSI P. - Le concept de guérison de la tuberculose pulmonaire traitée par les antibiotiques.
Thèse Alger 1961.
- LEVI-VELENSI A., MOLINA C. - Les limites du traitement de la tuberculose pulmonaire par les médications.
Rapport au Congrès de la tuberc. Alger avril 1967. 1 vol. Masson edit.
- LEVI-VALENSI, ASSARAF, GHNASSIA, CRESCENZO, TOULOUSE. - L'incidence des cracheurs de B.K. sur la contamination tuberculeuse au foyer.
Congrès Nat. de la Tuberc. Montpellier 1958.
- MARECHAL M., Mlle JAMES. - Problèmes actuels du reclassement professionnel des tuberculeux pulmonaires.
Arch. des mal. prof. 1959, 20, 559-560.

- MITCHINSON D.A., SELKON. - Bactériological aspects of a survey of the incidence of drug-resistant tubercle bacilli among untreated patients.
Tubercle 1957, 38, 85.
- MOLINA C., CHEMINAT J.C., LE CHAPELAIN H., PASSEMARD N. - Les troubles ventilatoires chez les tuberculeux pulmonaires.
Poumon et coeur 1966, 22, 9, 993-1001.
- MOLINA C., CONGUY Th., ASSARAF W., PARENTI J. - Incidences médico sociales de la résistance du bacille de Koch aux antibiotiques.
Société de Médecine d'Alger. 26 mars 1960
- MOLINA C., MEYNIEL G., CHEMINAT J.C., PLAGNE R., BRUN J., MERCIER R. - Indications et résultats de la scintigraphie pulmonaire par la caméra à scintillations.
Sem. des Hop. 1968 13/3, 844-854.
- OUNEDJ. - Les tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants d'emblée aux antibiotiques.
Thèse - Alger 1962.
- PARENTI J.P. - Incidences médico sociales de la résistance des bacilles de Koch aux médications antibacillaires.
Thèse Alger 1959.
- RIST N., CROFTON J. - la résistance du bacille tuberculeux aux médicaments dans les hopitaux et les sanatoriums.
Bull. Un. Intern. Tuberc. 1960, 30, 2-47.
- RIST, LIBERMANN, GRUMBACH, LEVADITI. - Sur le pouvoir pathogène des B.K. INH - résistants.
Rev. Tuberc. 1955, 6.
- ROCHER G., VIALIER J. - Fréquence et évolution des tuberculoses à bacilles initialement résistants aux antibacillaires majeurs.
Rev. Tuberc. (Paris), 1961, 25, 244-266.
- TACQUET A., VOISIN C., FOURNIER P., SERGEANT Y.H. - Incidence actuelle de la résistance à l'isoniazide et ses conséquences pratiques sur les résultats immédiats et lointains du traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. (Paris) 1958, 22, 506-517.

- THOMAS H.E. - A tuberculosis drug resistance register :
1956-1961. Tubercle (London) 1963, 44, 27.
- THOMAS H.E. - A tuberculosis drug resistance register.
Tubercle (London) 1967, 42, 1-6.
- VIALLIER J. - La tuberculose à bacilles résistants aux
éantibiotiques. - Incidences médico-chirurgicales.
Coeur et poumon 1958-3.
- VIALLIER J., CAYRE R.M. - Bacilles tuberculeux résis-
tants à la cyclosérine C.R. Soc. biol. 1958,
152, 776-777.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I - METHODES D'ETUDES	3
1 - Détermination de la résistance	3
2 - La population étudiée	7
- professions	8
- âge	8
- formes cliniques	8
- affections associées	9
3 - Types de résistance	9
- résistances primaires	9
- résistances acquises	10
4 - Critères d'études du devenir médical	11
II - LE DEVENIR MEDICAL	15
1 - Résistances primaires (8 cas)	15
2 - Résistances acquises (96 cas)	18
a) en fonction du temps d'évolution de la maladie	19
b) en fonction de la résistance elle-même ..	20
- mono-résistances	21
- polyrésistances double	24
- polyrésistances triple	26
- résistance aux antibiotiques mineurs ..	28
c) en fonction du traitement	29
d) en fonction des lésions	30
e) notions épidémiologiques	30
III - DEVENIR SOCIAL	33
- global	34
- reprise du travail	36
- reclassement	37
CONCLUSIONS	39
BIBLIOGRAPHIE	43
